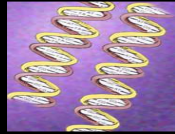


Stratégies thérapeutiques dans la mucoviscidose en 2010

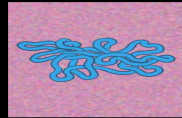
Gène anormal



Thérapie génique



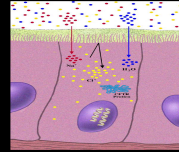
Protéine anormale



Thérapie protéique



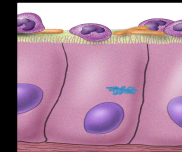
Transport ionique altéré
Mucus anormal



Thérapie de substitution
Drainage bronchique



Inflammation
Infection



Anti-inflammatoires
Anti-Infectieux



Destruction
tissulaire



Oxygénothérapie
Transplantation

PATIENTS

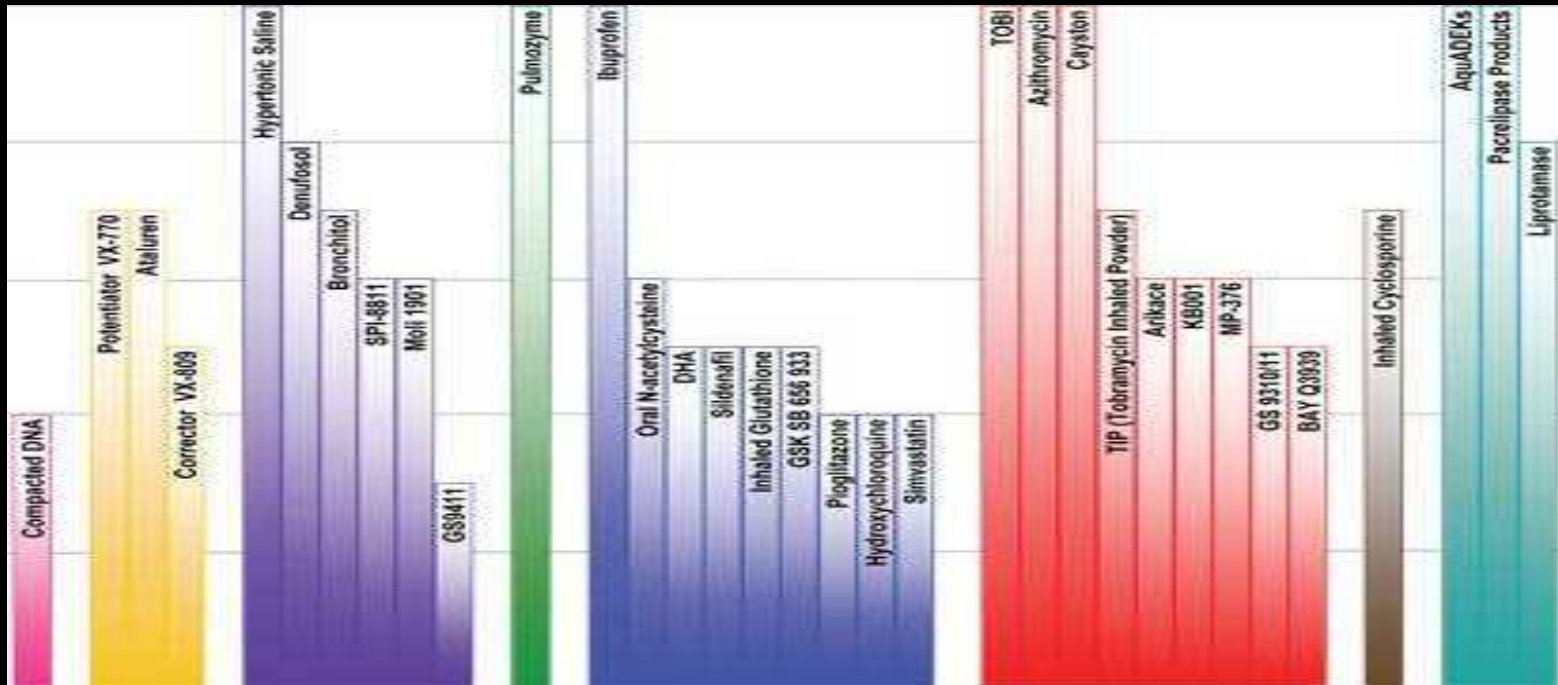
PHASE 3

PHASE 2

PHASE 1

PRE-CLINICAL

RESEARCH



Thérapie génique

Thérapie protéique

Voies ioniques alternatives

Thérapie du mucus

Anti inflammatoires

Anti-infectieux

Transplantation

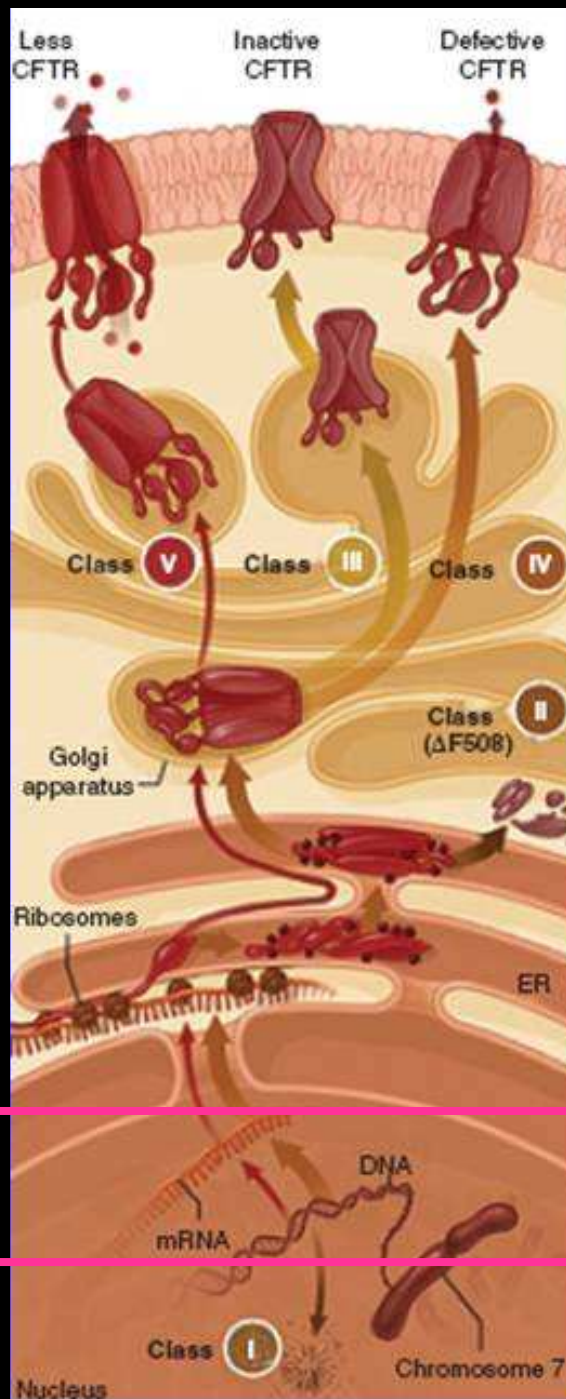
Nutrition

Restauration protéique Mutation spécifique

Altération de la fonction

Altération du trafic IC

Arrêt de la synthèse peptidique



Potentiateurs

Correcteurs

Thérapies de translecture

“Ignore the

3 May 2007 | www.nature.com/nature | \$10

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

nature



ELEMENT 112
A tale of two atoms

ARCHAEOLOGY
Battling for the high ground in Jerusalem

GENETIC DISEASES
A no-nonsense drug

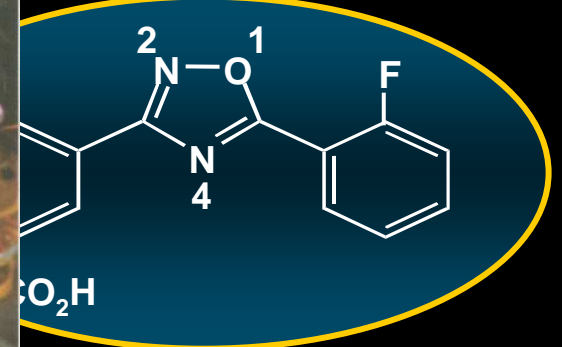
THE IDLING BRAIN

Neural circuits revealed by spontaneous fluctuations

NATUREJOBS
Biopharmaceuticals



TC124-Ataluren®



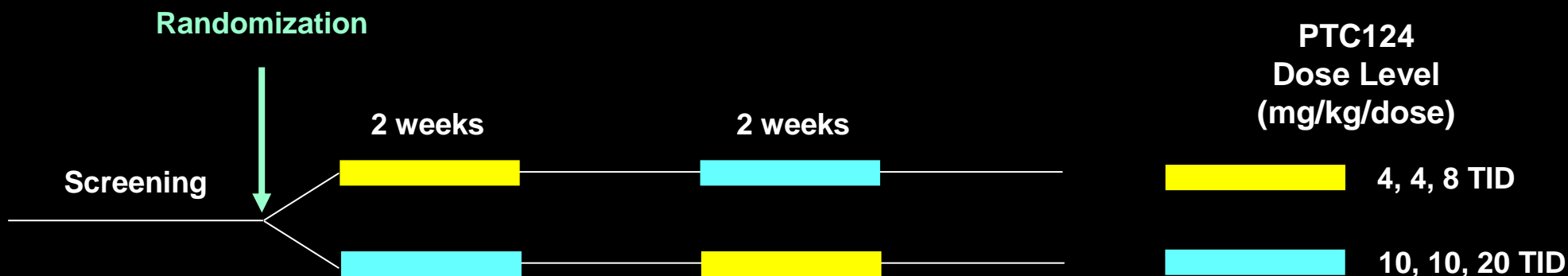
Auld et al, PNAS 2010

Codon stop prématuré
(Mutation)

ongating
ptide (protein)

Welsh et al. Nature 2007

Ataluren - Essai phase 2a

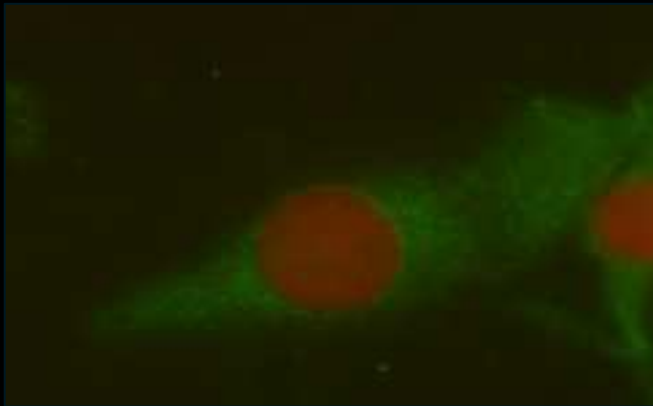


Characteristic	n=30
Age, median [range], years	12 [6-18]
Pulmonary function, %-predicted ^b	
FEV ₁	90 [40-133]
FVC	99 [52-131]
Pathological bacterial/fungal colonization, n	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
Other (eg, <i>Staphylococcus</i> , <i>Aspergillus</i>)	26

Genotype (PTC)	n=30
G542X (UGA)	14
W1282X (UGA)	4
Q493X (UAG)	3
R553X (UGA)	2
E1104X (UGA)	2
R1162X (UGA)	2
W846X (UGA)	1
W882X (UAG)	1
Q1313X (UAA)	1

PTC124 restaure l'expression de la protéine CFTR à la membrane apicale des cellules ciliées nasales

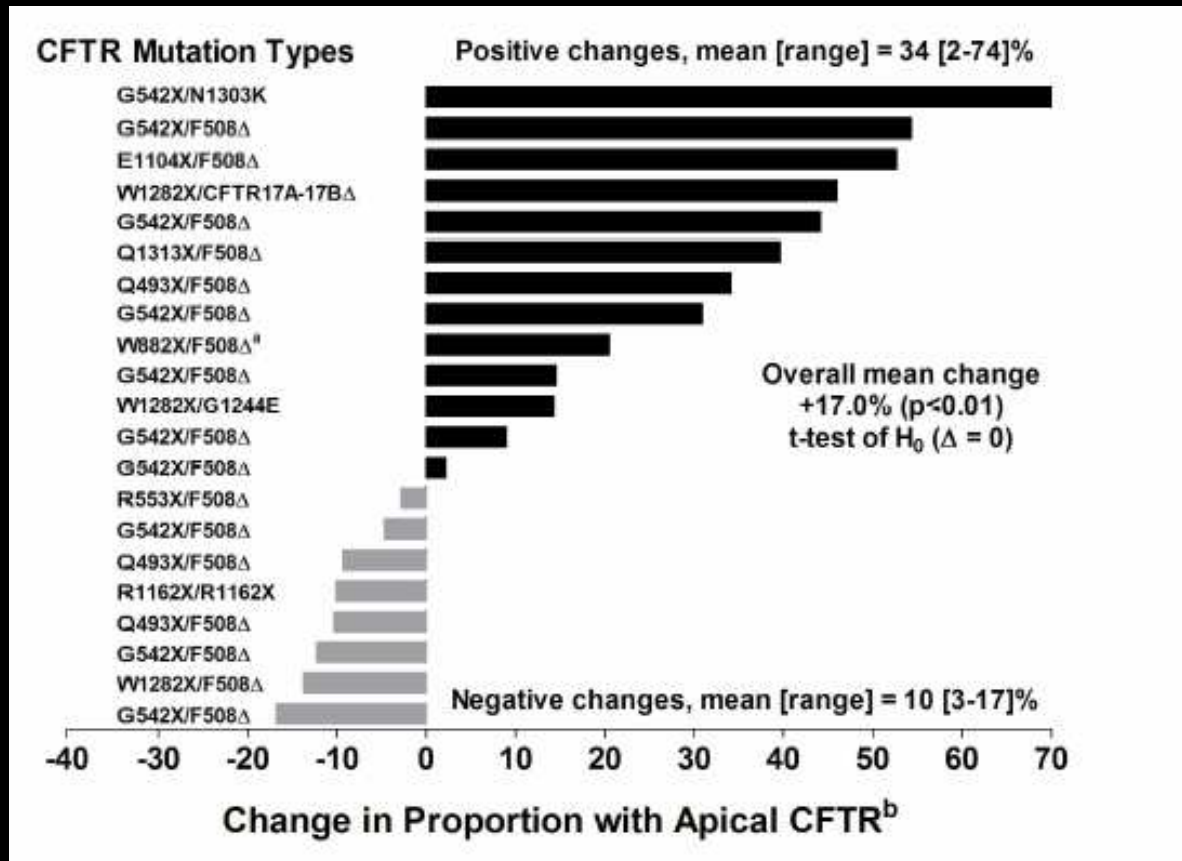
Avant traitement



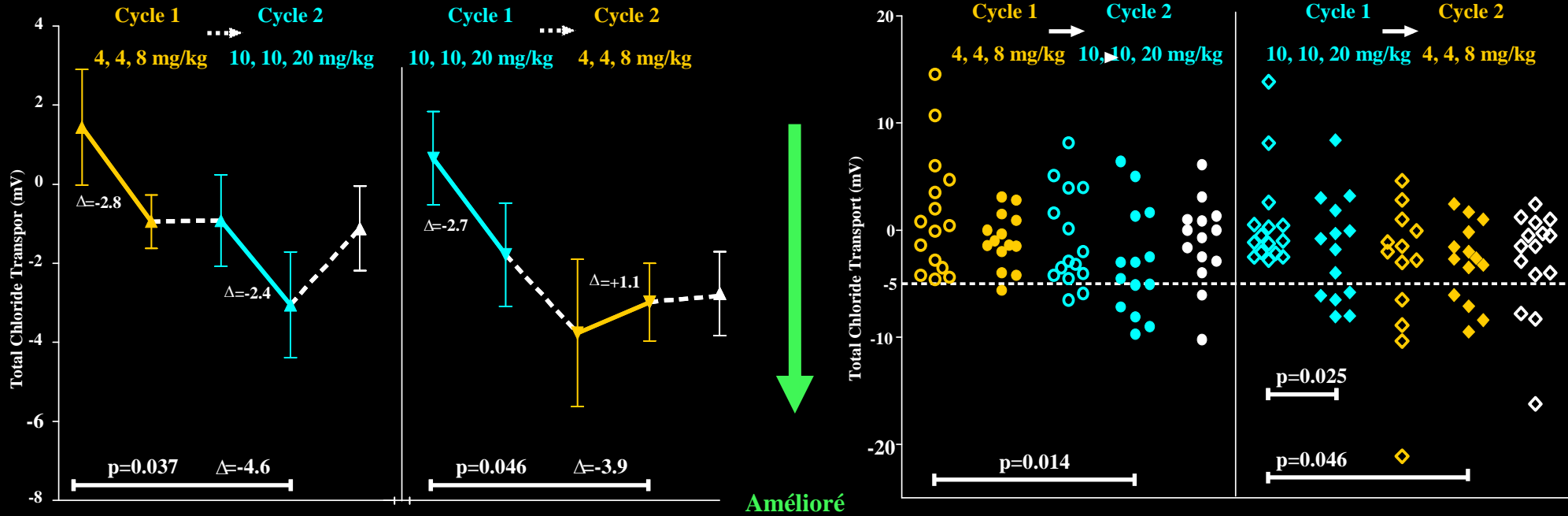
Après traitement



F508del/W1282X



PTC124 restaure la fonction de CFTR/sécrétion de Cl⁻



Normalisation : 14/30

Repolarisation au moins égale à -5 mV en valeur absolue

Réponse : 20/30

Δ au moins égal à -5 mV

Mutation	Normalisation	Reponse
Q493X	1/3	1/3
G542X	7/14	8/14
R553X	1/2	1/2
W846X	0/1	0/1
W882X	1/1	1/1
E1104X	0/2	1/2
R1162X	2/2	1/2
W1282X	2/4	2/4
Q1313X	0/1	0/1

PTC124- Essai International de Phase 3

Patients atteints de mucoviscidose

Randomisation & Stratification:

- Age
- antibiothérapie inhalée
- VEMS

Double aveugle *versus* placébo

PTC124
10, 10, 20 mg/kg

Extension Suivi sous traitement

PTC124
10, 10, 20 mg/kg

Critères d'inclusion:

Mutations "Stop"
Age ≥ 6 ans
VEMS $\geq 40\%$ et $\leq 90\%$

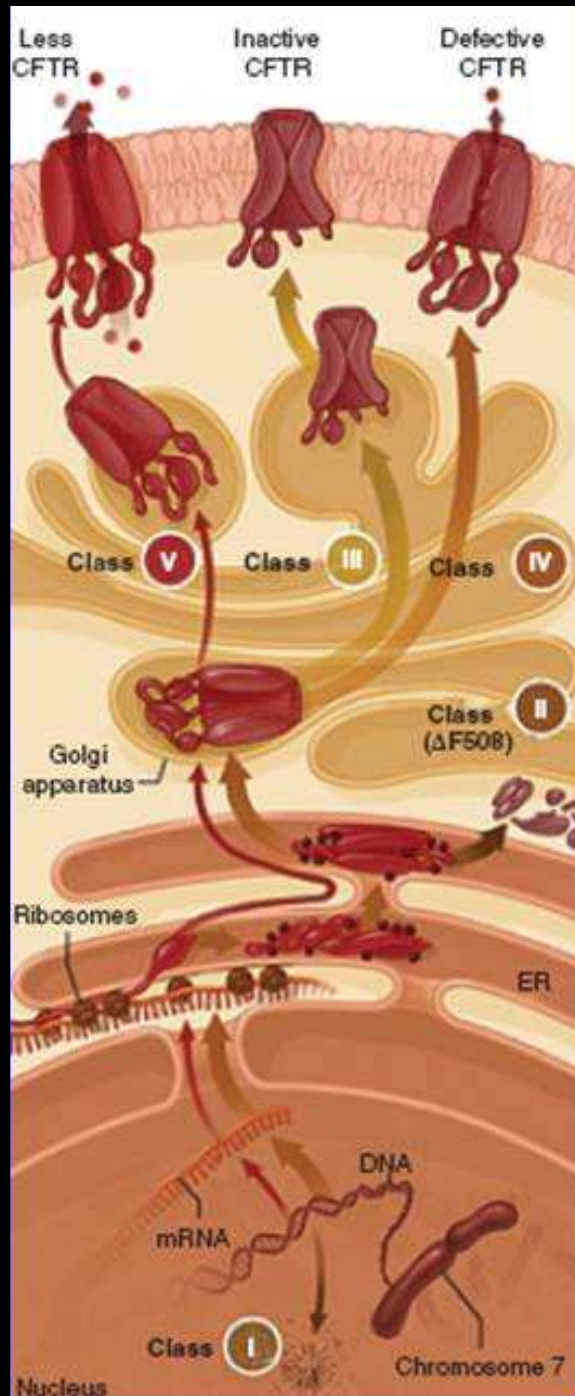


Critères d'évaluation principal:

VEMS

Visites:

tous les 2 mois



Potentiateurs

Correcteurs

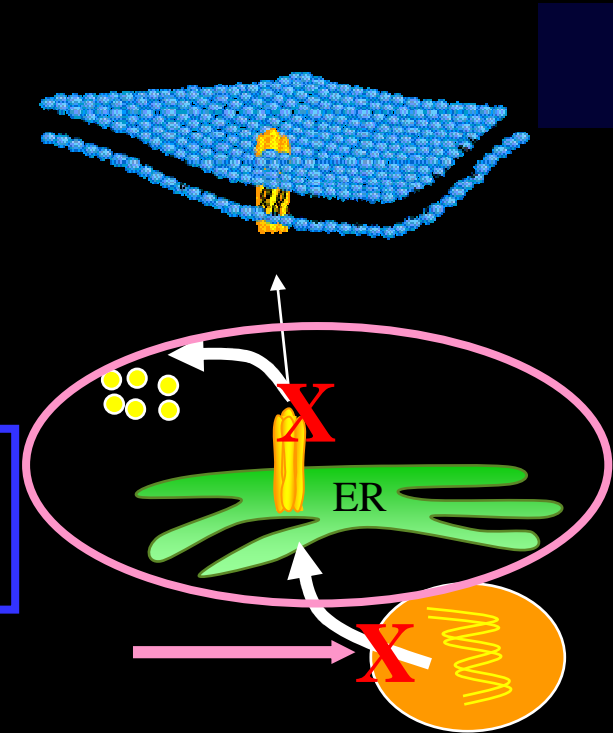
Moduler la liaison
Aux protéines chaperones

Translecture

Altération de l'expression de CFTR

Défaut de routage (class II) : F508del

Défaut de synthèse (class V): 2789+5G→A

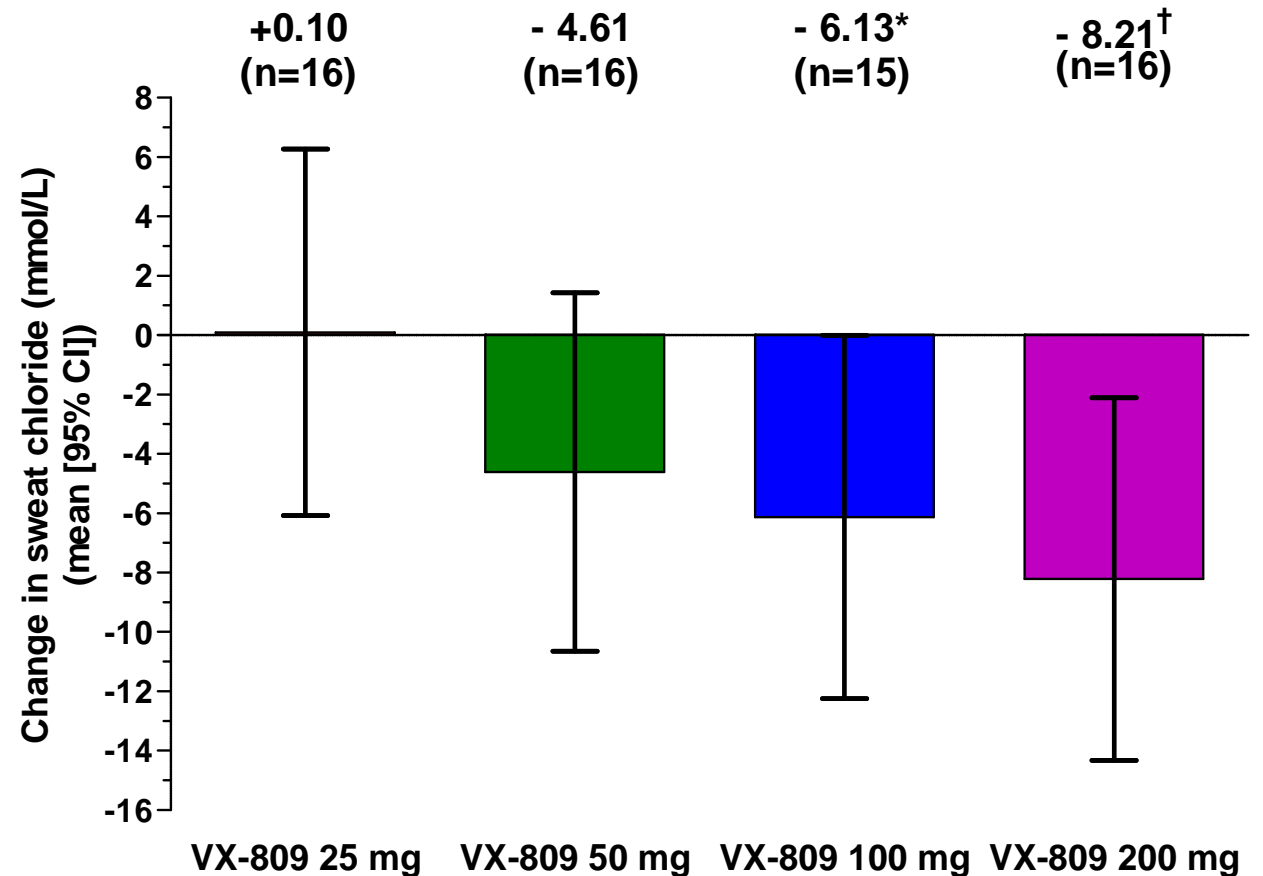
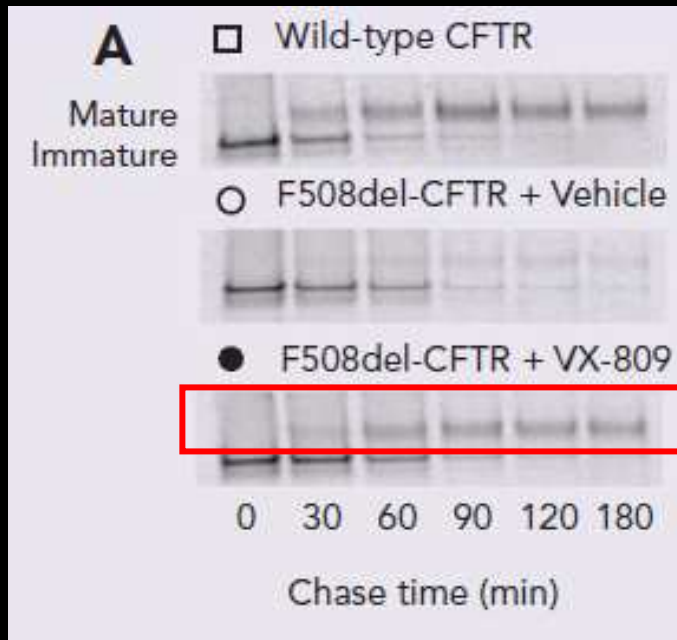


Correcteurs- Pharmacochaperones VX-809

Phase 2 a
89 patients, 28 jours, vs placebo

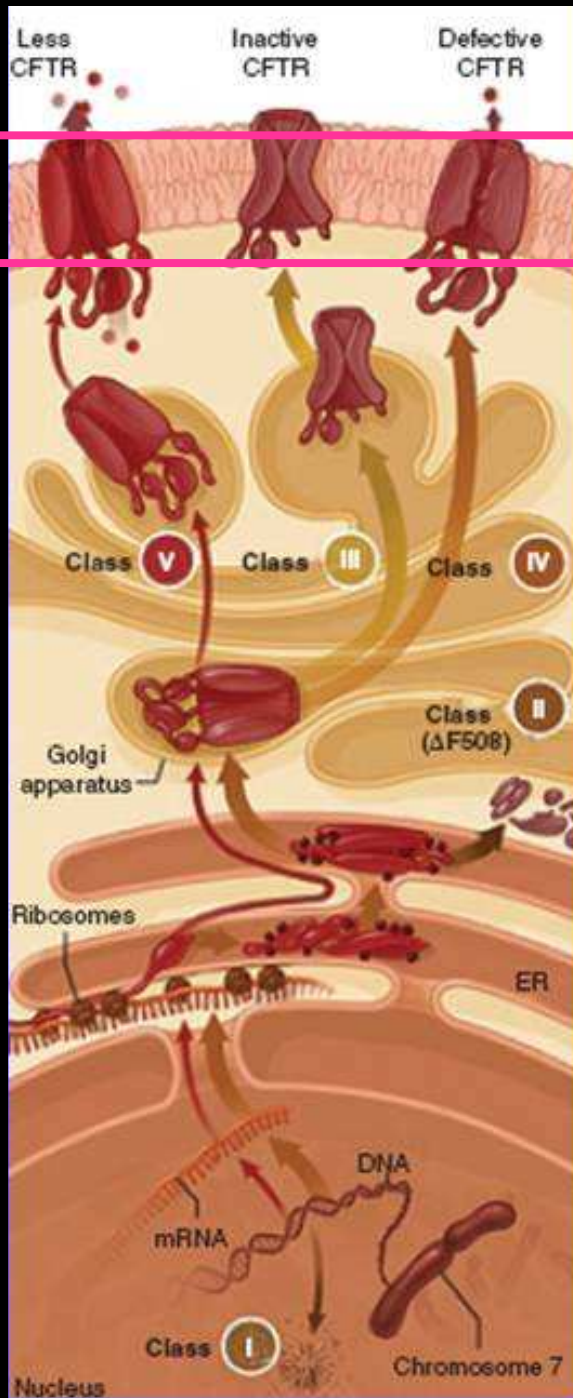
Test de la sueur

VX-809 restaure l'expression de CFTR



Courtesy of JP Clancy

Mais pas d'effet sur l'épithélium nasal, respir



Potentiateurs

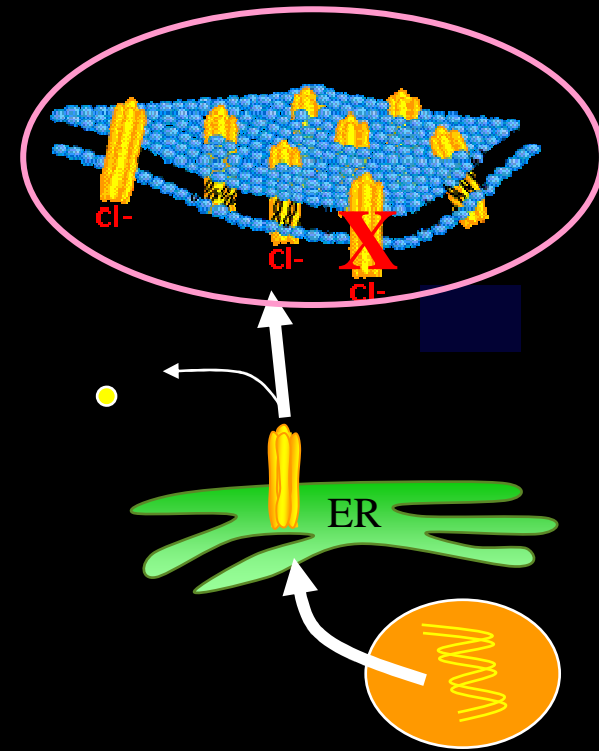
Correcteurs

Transfecture

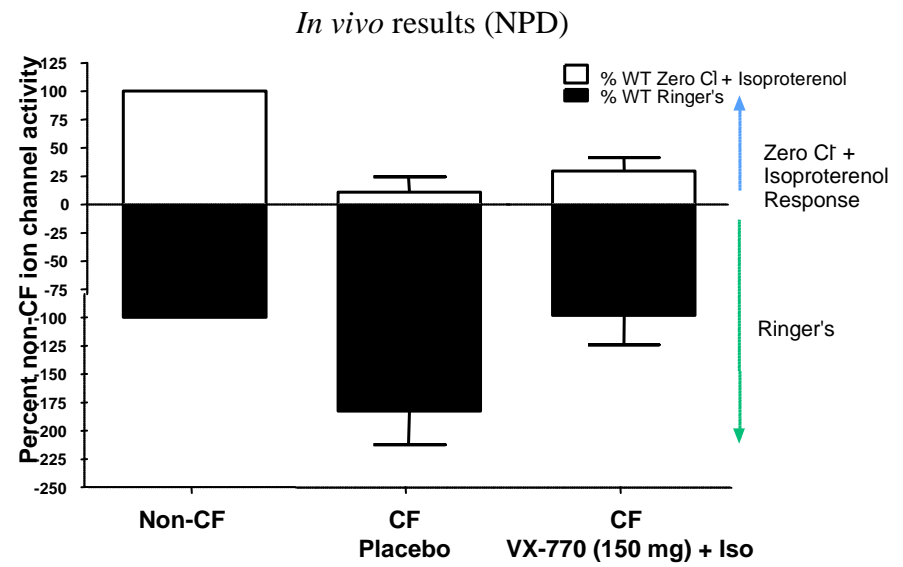
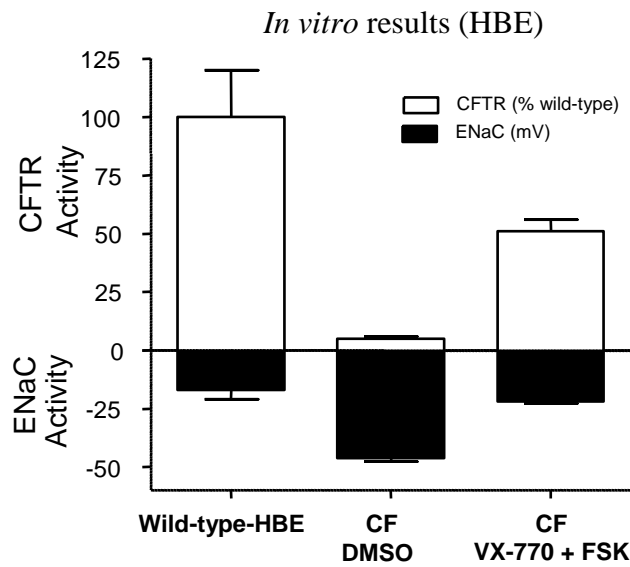
Altération de la fonction de CFTR

Défaut d'ouverture (class III) : G551D

Défaut de perméabilité (class IV) : R117H

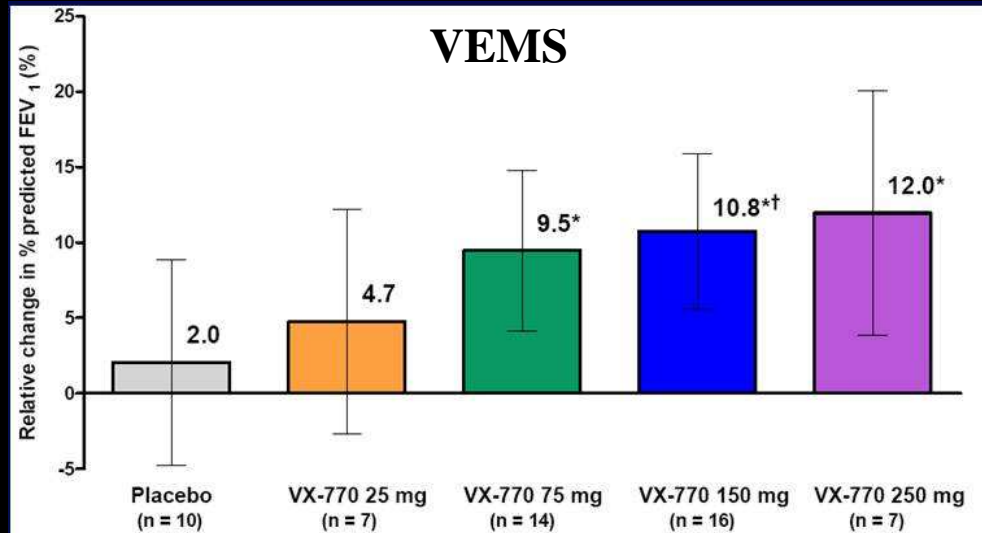
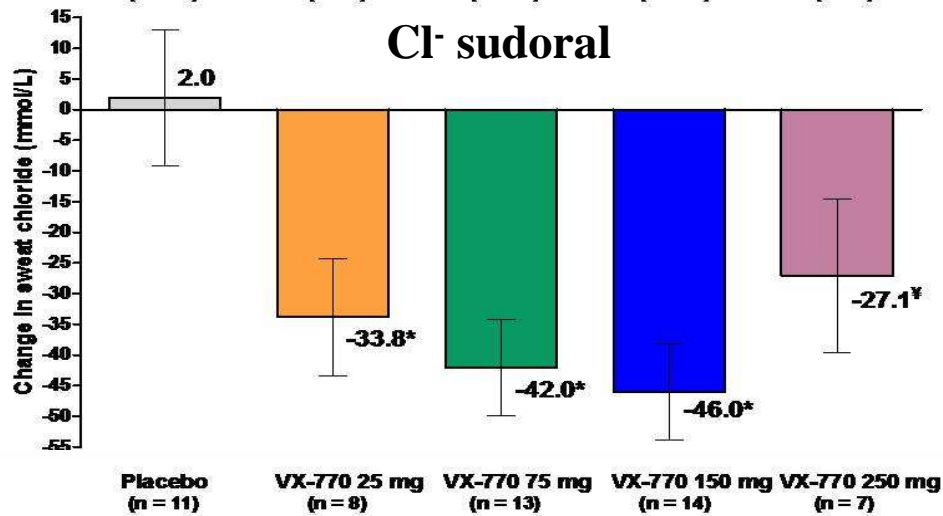


VX-770 tend à normaliser la fonction de CFTR



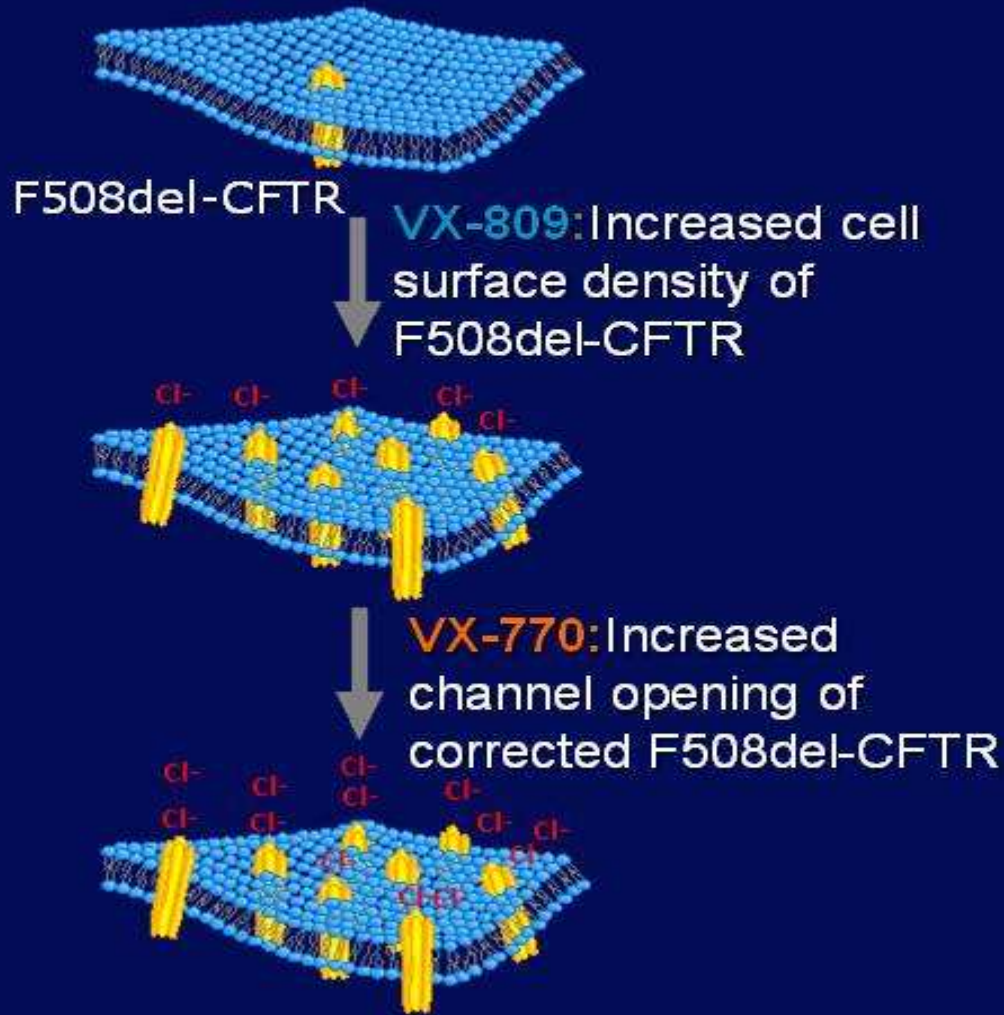
S Rowe- ECFS-Valence 2010

Courtesy of St Rowe

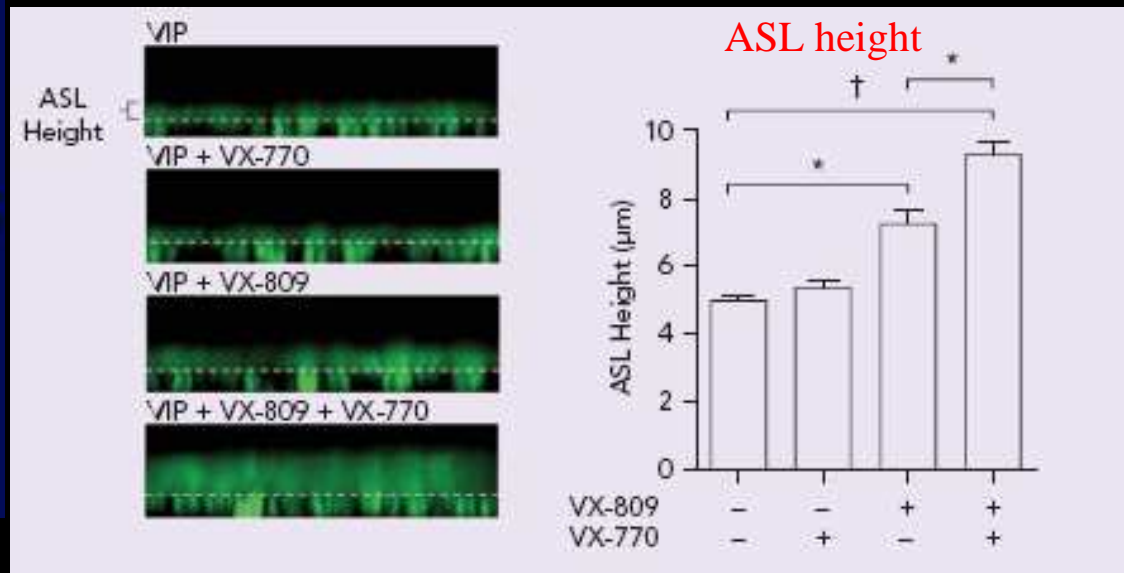
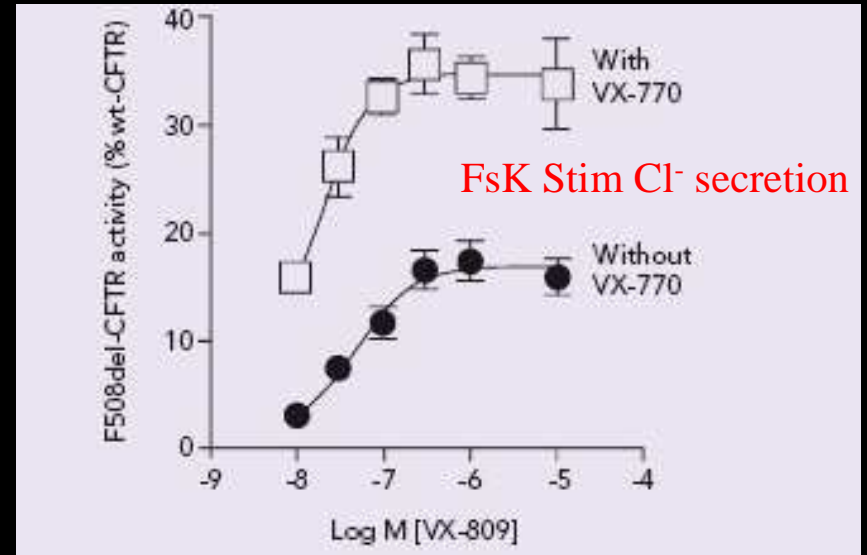


Essai en cours (phase 3) : Toxicité hépatique

Combinaison thérapeutique: VX-770 potentialise l'effet de VX-809 sur F508del CFTR



F508del +/+ HBE



U 845, équipe Edelman



Au CRCM Necker

Marlène et Djamila

Delphine Roussel

Dr Lebourgeois, Dr Chedeveigne, Dr Bailly

Pr Lenoir et Pr de Blic

Centre d'Investigation Clinique Necker

Dr A Mogenet

Carole et Charline

Paulette Feghali

Tous les cliniciens qui ont participé aux diff études

Pr Roussey, Dr Deneuille (Rennes)

Pr Clément, Dr Tamalet, Pr Fauroux, Dr Corvol (Trousseau)

Dr Munck, Dr Girardin, Dr Delaisi (R Debré)

Dr Rémus (CHIC)

Dr Guillot (Lisieux)

Dr Brémont (Toulouse)

Pr Labbey (Clermont Ferrand)

Dr Stremmler (Marseille)

Dr Nove-Josserand (Lyon)

Dr Pin (Grenoble)

Pr De Boeck, Dr Vermeulen (Louvain)

Teresinha Leal, Dr Casimir (Bruxelles)



